Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. med. Rolf Schröder)

THYREOTROPIN-RELEASING-HORMON-(TRH)-TEST BEI NORMALPERSONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Dunker
Willich
und
Manfred Herpich
Hof/Saale

1976

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. med. Rolf Schröder)

THYREOTROPIN-RELEASING-HORMON-(TRH)-TEST BEI NORMALPERSONEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrich Dunker
Willich
und
Manfred Herpich
Hof/Saale

Referent: Professor Dr. med. H. Schleusener

Korreferent: Professor Dr. med. P. Freyschmidt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. Oktober 1976

UNIV. LEIDEN BIBL.

Vorwort bei einer Gemeinschaftsarbeit

Da die gegenwärtige Promotionsordnung fordert, daß aus einer solchen Gemeinschaftsarbeit Einzelleistungen ersichtlich sein müssen, haben wir die Arbeit wie folgt aufgeteilt:

TSH-Bestimmung im Serum:	vorwiegend	Ulrich Dunker
TSH-Bestimmung im Serum-Extrakt:	vorwiegend	Manfred Herpich
Trijodthyronin-Bestimmung im Serum:	vorwiegend	Manfred Herpich
Untersuchung der Probanden und Durchführung des TRH-Tests:		Ulrich Dunker, Manfred Herpich
Theoretischer Teil:		Ulrich Dunker, Manfred Herpich

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	3
2.	MATERIAL UND METHODEN	7
2.1.	Normalkollektive	7
2.2.	Definition der Normalpersonen	8
2.3.	Durchführung des TRH-Tests	9
2.4.	TSH-Bestimmung im Nativserum	9
2.5.	TSH-Extraktion	11
2.6.	Trijodthyronin-Bestimmung	14
2.7.	Trijodthyronin-Bindungskapazität	15
2.8.	Gesamtthyroxin im Serum	15
2.9.	Freies-Thyroxin-Index (FT_4I)	16
2.10.	Cholesterin-Bestimmung im Serum	16
2.11.	Statistik	16
3.	ERGEBNISSE	18
3.1.	TSH-Bestimmung im Serum	19
3.1.1.	Ergebnisse des TRH-Tests bei weiblichen Normalpersonen	22
3.1.2.	Ergebnisse des TRH-Tests bei männlichen Normalpersonen	27
3.2.	TSH-Bestimmung im Serumextrakt	33
3.2.1.	Serumextraktion bei weiblichen Normalpersonen	36
3.2.2.	Serumextraktion bei männlichen Normalpersonen	37
3.3.	Trijodthyronin-Bestimmung im Serum	42
3.4.	Nebenwirkungen beim TRH-Test	45

4. DISKUSSION 46

5. ZUSAMMENFASSUNG 53

6. LITERATURVERZEICHNIS 56

1. EINLEITUNG

In der Schilddrüse werden die Hormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) gebildet. Sie kann beträchtliche Mengen dieser beiden Hormone speichern, um auch bei mangelnder Jodzufuhr ausreichende Hormonreserven zu besitzen.

Um die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone an den wechselnden Bedarf des Organismus anzupassen, wird die Höhe der Schilddrüsenhormonkonzentration im Plasma durch einen Reglerkreis mit negativer Rückkopplung zwischen Hypothalamus, Adenohypophyse und Schilddrüse reguliert, wobei ein Ansteigen beziehungsweise Absinken der Schilddrüsenhormonkonzentration im Blut zu einem Absinken beziehungsweise Ansteigen der Thyreotropin-Releasing-Hormon- (TRH)- und Thyreoidea-Stimulierendes-Hormon- (TSH)- Ausschüttung führt (Abb.1). Die Adenohypophyse und möglicherweise auch der Hypothalamus registrieren die Schwankungen der freien Schilddrüsenhormone. Im Hypothalamus wird TRH produziert, gelangt mit dem portalen Blut in die Hypophyse und stimuliert in deren Vorderlappen die Sekretion des TSH, einem Glykoproteid mit dem Mole-

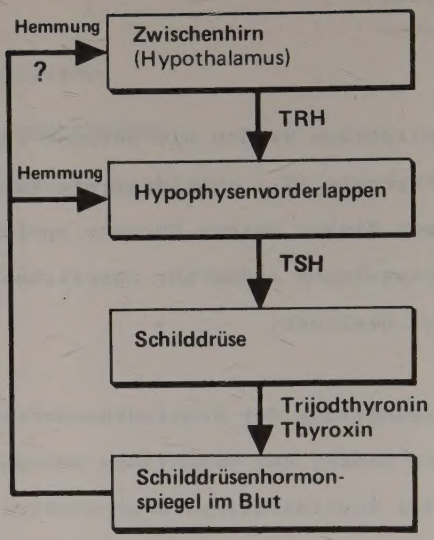

Abb.1: Regelkreis der TRH-, TSH- und Schilddrüsenhormon-Sekretion.

kulargewicht von cirka 28.000 (1-5). TSH bewirkt die Freisetzung der Schilddrüsenhormone aus Thyreoglobulin und führt so innerhalb kurzer Zeit zu einem Ansteigen der Schilddrüsenhormonkonzentration im Plasma.

1969 gelang es, die Struktur des TRH aufzuklären, es zu isolieren und zu synthetisieren (5-19).

Das TRH-Molekül hat die Struktur eines Tripeptides mit der Strukturformel L-(pyro)Glu-L-His-L-Pro(NH_2) (Abb.2).

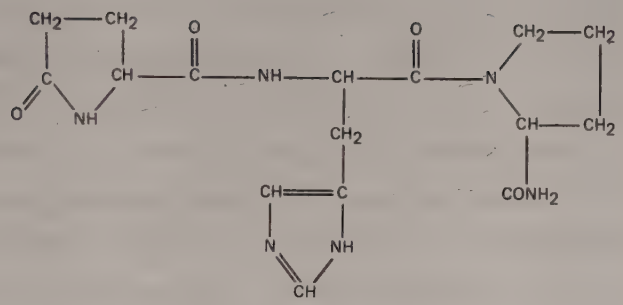

Abb.2: Strukturformel des Thyreotropin-Releasing-Hormon

Es scheint keine Speziesspezifität zu besitzen, da es bei der Untersuchung verschiedener Spezies dieselbe chemische Struktur aufwies (20,21).
Seit synthetisches TRH zur Verfügung steht, wurde seine klinische Verwendung zur Erkennung von Hypophysen- und Schilddrüsenfunktionsstörungen von verschiedenen Arbeitsgruppen vorgeschlagen (22-25).

So wurde beispielsweise der TRH-Test zur Diagnose von präklinischen und manifesten Hyper- beziehungsweise Hypothyreosen (26), zur Überwachung der Schilddrüsenhormontherapie bei blander Struma, beim autonomen Adenom (26), nach Strumektomie (27) und bei Morbus Basedow (28) verwendet.

Um pathologisch erniedrigte beziehungsweise erhöhte TSH-Werte nach TRH-Stimulation von TSH-Werten bei Euthyreoten abgrenzen zu können, ist es zunächst erforderlich, den TRH-Test bei einem großen Kollektiv Schilddrüsengesunder durchzuführen. Die bisher veröffentlichten Arbeiten stützen sich bei ihrer Beurteilung der TSH-Ausschüttung nach TRH-Stimulation auf verhältnismäßig kleine Testgruppen (23,25,29-41). In der vorliegenden Arbeit wurde der TRH-Test bei einem großen Normalkollektiv unter besonderer Berücksichtigung des Geschlechtes, des Alters sowie der Einnahme von oralen Kontrazeptiva durchgeführt.

Die TSH-Konzentration wurde radioimmunologisch aus dem Nativserum beziehungsweise aus dem Serumextrakt bestimmt. Die Extraktion des TSH aus dem Serum wurde durchgeführt, da die aus dem Nativserum ermittelten TSH-Basalwerte oft im nicht mehr meßbaren Bereich liegen und bei der Extraktion von TSH

größere Serummengen herangezogen wurden, um so den Bereich der basalen TSH-Konzentration im Blut genauer zu ermitteln.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Normalkollektive

Das Normalkollektiv zählte 75 Probanden im Alter von 20 bis 85 Jahren. Die Gruppe der Männer (n = 32) und die Gruppe der Frauen (n = 43) wurden jeweils in drei Altersgruppen unterteilt:

Altersgruppe	Männer (n=32)	Frauen (n=43)
20 - 39 Jahre	12	17
40 - 59 Jahre	10	12
60 - 85 Jahre	10	14

Aus der Gruppe der 20 - 39jährigen Frauen nahmen neun Frauen orale Kontrazeptiva ein.

2.2. Definition der Normalpersonen

Um eine Schilddrüsenerkrankung bei den Versuchspersonen auszuschließen, wurden folgende Parameter herangezogen:

a) In der Eigenanamnese wurden die Versuchspersonen nach spezifischen Beschwerden wie Hitze- oder Kälteempfindlichkeit, Gewichtsab- oder-zunahme, Müdigkeit, Haarausfall, Hauttrockenheit, Diarrhoe beziehungsweise Obstipation, zunehmender Nervosität beziehungsweise Interessenlosigkeit befragt. In der Familienanamnese konnten bei allen Probanden Schilddrüsen- beziehungsweise andere endokrine Erkrankungen ausgeschlossen werden.

b) Die kurze Untersuchung beschränkte sich auf die Inspektion der Haut und des Halses, die Palpation und Auskultation der Schilddrüse, das Messen des Radialispulses und des Blutdruckes mit einer Oberarmmanschette nach Riva-Rocci. Auch auf Zeichen einer eventuell bestehenden Ophthalmopathie und eines Fingertremors wurde geachtet.

c) Ferner wurde bei allen Probanden Cholesterin im Serum, der T_3-Bindungsindex (Hamolsky-Test), Gesamt-T_4 im Serum, der 'Freies-Thyroxin-Index' (FT_4I) und radioimmunologisch T_3 bestimmt.

Alle Personen mit auffälliger Anamnese und/oder pathologischen Untersuchungs- beziehungsweise Laborbefunden wurden aus dem Normalkollektiv ausgeschlossen.

2.3. Durchführung des TRH-Tests

Der TRH-Test wurde im Liegen an nüchternen Versuchspersonen durchgeführt. Nach vorhergehender Abnahme von 60 ml Blut wurde mit schneller intravenöser Injektion 500 µg TRH (Farbwerke Hoechst) durch eine Flügelkanüle in eine Kubitalvene appliziert. Die Injektionskanüle wurde durch langsame Infusion von physiologischer Kochsalzlösung offengehalten.
Nach 10, 30, 40, 50, 60, 80, 100 und 120 Minuten wurden jeweils 6 ml Blut abgenommen, nach 20 Minuten wurden 60 ml Blut abgenommen. Das Blut wurde sofort zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bis zur Durchführung der radioimmunologischen TSH-Bestimmung bei -24°C gelagert.

2.4. TSH-Bestimmung im Nativserum

TSH wurde nach einer Modifikation der von ODELL et al.

angegebenen radioimmunologischen Methode bestimmt (42).

Der radioimmunchemische Hormonnachweis basiert auf der Kompetition radioaktiv markierter und unmarkierter Antigene um ihren spezifischen Antikörper (43). Antigene und Antikörper reagieren dabei in einfacher Reaktion nach dem Massenwirkungsgesetz unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Die Markierung des HTSH erfolgte mit ^{131}J (Radiochemical Centre, Amersham, England) unter Benutzung von Chloramin T als Oxydationsmittel nach der Methode von GREENWOOD, HUNTER und GLOVER (44). Die spezifischen Aktivitäten lagen zwischen 310 - 431 mCi/mg TSH. Die zur Auswertung notwendige Standardkurve wurde in TSH-freiem Humanserum angesetzt; ihr Ansatz erstreckte sich über einen Bereich von 0,25 - 100 /uU TSH. Das TSH-freie Humanserum stammte von Freiwilligen, die zwölf Tage lang 150 /ug T_3/die zur Suppression der TSH-Ausschüttung eingenommen hatten. Als Inkubationsmedien für die radioimmunchemische Reaktion dienten 0,01 mol/l Phosphatpuffer, pH 7,6, mit 0,1 % Rinderserumalbumin und 0,1 % Natriumazid. Zur Unterdrückung von Kreuzreaktionen des benutzten Antiserums wurden pro Inkubationsröhrchen 10 I.U. menschliches Choriongonadotropin (HCG), zur Vermeidung störender Komplementreaktionen

des menschlichen Serums 5 mMol EDTA zugegeben.
Für die experimentelle Durchführung der HTSH-Bestimmung wurde Standard-HTSH beziehungsweise Patientenserum mit Anti-HTSH-Serum (Endverdünnung 1 : 180.000) zunächst 24 Stunden vor Zugabe des markierten HTSH bei $4^{o}C$ vorinkubiert. Danach wurde weitere vier Tage bei $4^{o}C$ inkubiert. Die Trennung von freiem und antikörpergebundenem Hormon erfolgte dann mit Hilfe der Doppelantikörpermethode (45).
Es wurden jeweils gleich viele Personen verschiedener Altersgruppen untersucht; jedes Serum wurde dreifach bestimmt.
Der Normalbereich wurde nach den Ergebnissen von 136 gesunden Normalpersonen auf $< 0,8$ bis 6,5 μU/ml Serum festgestzt. Die zugegebenen TSH-Konzentrationen wurden zu 99,1% durch das ermittelte Bestimmungsverfahren wiedergefunden (46).
Gereinigtes HTSH und Anti-HTSH-Serum wurden uns von der National Pituitary Agency (USA), HTSH Standard A vom Medical Research Council (England) zur Verfügung gestellt.

2.5. TSH-Extraktion

Die Extraktion von TSH aus dem Serum wurde nach einer

Modifikation der von ADAMS und KENNEDY angegebenen Methode durchgeführt (47).

Je 1 Volumen 10%ige Kochsalzlösung und 2 Volumen Aceton wurden mit je 1 Volumen Serum gemischt. Die Temperatur des Serums und der Kochsalzlösung betrug 4°C, die des Acetons -20°C. Nach dreistündigem Rühren bei -20°C wurde das Gemisch 10 Minuten bei 8000 rpm zentrifugiert. Der Niederschlag wurde mit 2 Volumen Aceton und 1 Volumen 5%iger Kochsalzlösung gewaschen und 10 Minuten bei 8000 rpm zentrifugiert. Der dabei entstandene Niederschlag wurde verworfen. Die beim Zentrifugieren erhaltenen Überstände wurden mit einem gleichen Volumen Aceton versetzt und über Nacht stehen gelassen. Der dadurch erhaltene Überstand wurde vorsichtig dekantiert und verworfen, die noch vorhandene Restflüssigkeit mit Stickstoff getrocknet. Der nun erhaltene Niederschlag wurde mit 1/2 Volumen Aqua bidest. gewaschen, 20 Minuten bei 4°C gerührt und danach mit 16.000 rpm 10 Minuten lang zentrifugiert. Der so erhaltene Niederschlag wurde nochmals mit 1/4 Volumen Aqua bidest. gewaschen, 20 Minuten bei 4°C gerührt und wiederum 10 Minuten bei 16.000 rpm zentrifugiert. Die beiden so erhaltenen Überstände wurden zusammen lyophilisiert (Abb.3).

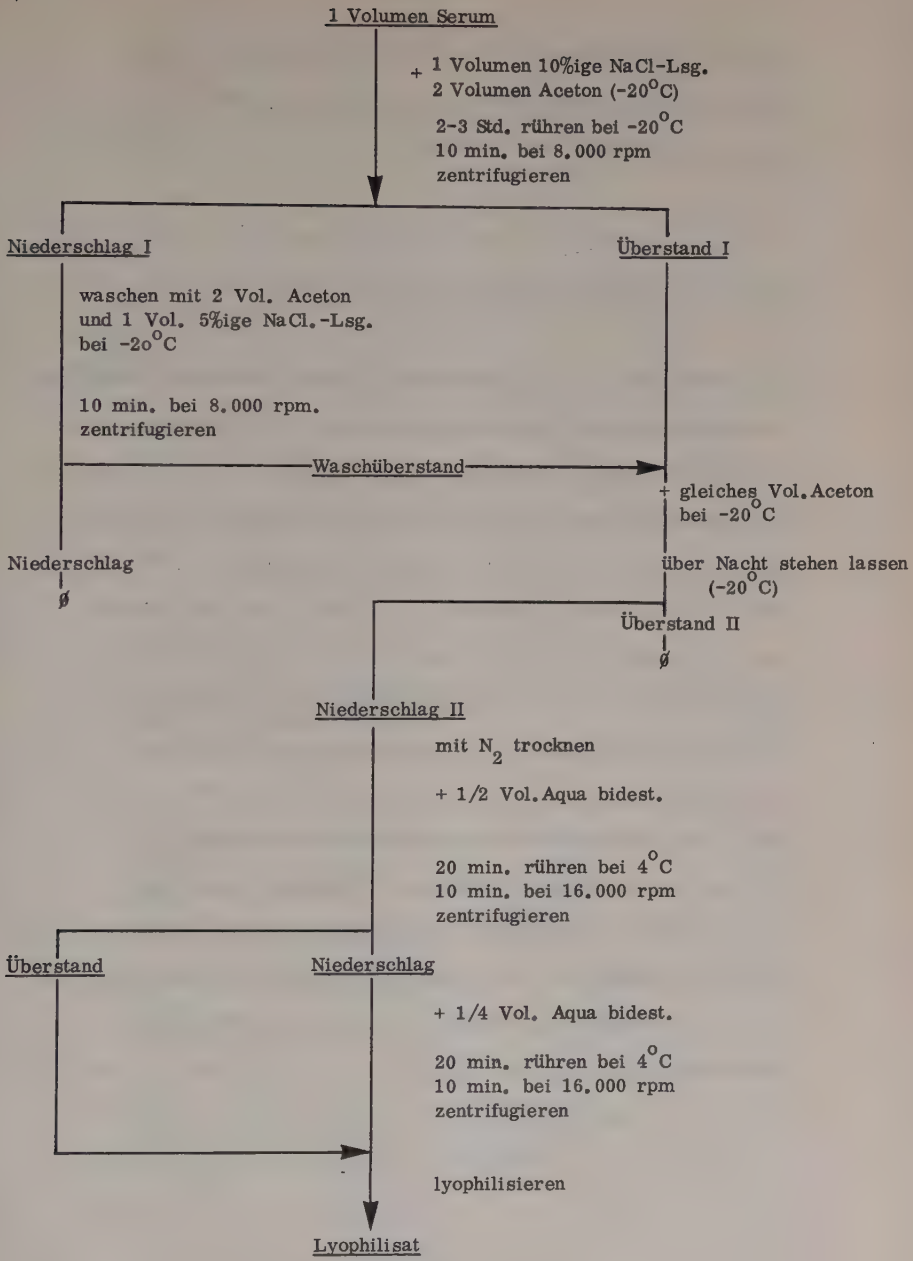

Abb.3: Schema der TSH-Extraktion aus Serum

Zur Durchführung des TSH-Radioimmunoassays wurde das Lyophilisat in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

2.6. Trijodthyronin-Bestimmung

Trijodthyronin im Serum wurde ebenfalls radioimmunologisch bestimmt, nach dem gleichen Prinzip wie bei der TSH-Bestimmung (48,49).
Das im Serum zu bestimmende T_3 entspricht dem unmarkierten Antigen. Das markierte Antigen wurde von Byk-Mallinckrodt, Frankfurt am Main, zur Verfügung gestellt. Anti-T_3-Serum wurde durch Immunisierung von Kaninchen mit T_3-Rinderalbumin-Konjugaten von der Firma Behringwerke, Marburg, gewonnen. Zur Trennung des freien und markierten T_3 wurde wiederum die Doppelantikörpermethode verwendet (50).
Für die Aufstellung der Standardkurve wurde T_3-freies Serum, welches durch Extraktion der Hormone mit Aktivkohle hergestellt wurde, und gleiche Volumina Seren mit unbekannter Hormonkonzentration verwendet (49).

2.7. Trijodthyronin-Bindungskapazität

(Thyopac-3, Radiochemical Centre, Amersham, England)

Das von der Schilddrüse gebildete Thyroxin wird im Blut vorwiegend als Komplex mit Serumproteinen transportiert.
Mit ^{125}J markiertes T_3 wird mit einer Serumprobe gemischt. Die Bindungskapazität des Serums gegenüber markiertem T_3 ist der Gradmesser für den Sättigungsgrad der Serumproteine mit T_4. Der Normalbereich liegt zwischen 0,92 und 1,22 (51).

2.8. Gesamtthyroxin im Serum

(Tetrasorb 125, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim)

Gesamt-T_4 im Serum wird mit Hilfe einer kompetitiven Proteinbindungs-Methode bestimmt.
T_4 wird mit Äthanol aus dem Serum extrahiert. Der Rückstand wird in einer Lösung von ^{125}J-TBG (Thyroxin-bindendes-Globulin) gelöst, das ungebundene ^{125}J-T_4 wird durch einen Anionen-Kunstharzschwamm vom TBG-gebundenen T_4 getrennt. Der Normalbereich liegt zwischen 50 und 145 µg/l (52).

2.9. 'Freies-Thyroxin-Index' (FT_4I)

Der FT_4I ist der Quotient aus dem Gesamtthyroxin und dem Wert des Hamolsky-Tests. Auf diese Weise gelingt es, Fehler auszugleichen, die durch abnorme Konzentrationen von Trägerproteinen für Schilddrüsenhormone zustande kommen können. Der Normalbereich liegt zwischen 41 und 158 (53).

2.10. Cholesterin-Bestimmung im Serum

(Biochemica-Test, Boehringer Mannheim GmbH)

In konzentriert essigsaurer Lösung wird in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure aus Cholesterin und Dimethylbenzolsulfonsäure ein Farbstoff entwickelt, der dem Cholesteringehalt proportional ist und photometrisch gemessen werden kann. Der Normalwert ist altersabhängig und liegt zwischen 130 und 400 mg/100ml (54).

2.11. Statistik

Die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Meßergebnisse wurden bei den jeweiligen Kollektiven nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$ berechnet.

Die Streubreite wurde durch die Standardabweichung (s) nach der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1}\left[\sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \frac{1}{n}\left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)^2\right]}$$ ermittelt.

Für den paarweisen Vergleich von Mittelwerten wurden t-Tests durchgeführt. Um den Zusammenhang zwischen zwei Variablen zu prüfen, wurden einfache Korrelationen berechnet. Korrelationskoeffizient (r):

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})\ (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2}}$$

Der Wahrscheinlichkeitswert (p-Wert) wurde tabellarisch bestimmt. Signifikante Unterschiede beziehungsweise Korrelationen bestehen bei $p < 0{,}05$ ($< 5\%$), hochsignifikante Unterschiede beziehungsweise Korrelationen bei $p < 0{,}01$ ($< 1\%$) und kleiner.

3. ERGEBNISSE

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 75 Testpersonen der zeitliche Verlauf des TSH-Anstiegs nach TRH-Stimulation auf Alters- und Geschlechtsspezifität hin untersucht. Es wurden bei allen Gruppen innerhalb von 120 Minuten zehn TSH-Bestimmungen vorgenommen, und zwar bei 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 und 120 Minuten. Zusätzlich wurde bei allen Probanden bei 0' radioimmunologisch T_3, Gesamtthyroxin im Serum, T_3-Bindungskapazität und Cholesterin im Serum und bei 120' radioimmunologisch T_3 gemessen; bei T_3 wurde die Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, beziehungsweise vom basalen TSH-Spiegel geprüft.

Bei einem Kollektiv von 51 Testpersonen, das ebenfalls in alters- und geschlechtsabhängige Gruppen eingeteilt war, wurde der TSH-Anstieg bei 0' und 20' sowohl im Nativserum als auch im Serumextrakt bestimmt. Hierbei sollte untersucht werden, ob mit Hilfe der Extraktionsmethode TSH-Werte meßbar sind, die bei der Bestimmung aus dem Nativserum unterhalb des meßbaren Bereichs liegen.

3.1. TSH-Bestimmung im Serum

Der z e i t l i c h e Verlauf der TSH-Antwort innerhalb 120' nach Durchführung des TRH-Tests erwies sich als alters- und geschlechtsunabhängig. So erreichten 40 Probanden (= 55%) nach 20' ihr TSH-Maximum, 23 Probanden (= 31,5%) nach 30', 8 Probanden (=10,9%) nach 40', 2 Probanden nach 50' und ein Proband nach 60'.

TSH-Max. nach:	20'	30'	40'	50'	60'
Männer (n) :	18 (56%)	11 (34%)	2	1	-
Frauen (n) :	22 (54%)	12 (29%)	6 (15%)	1	1

Bei allen Probanden fiel der TSH-Wert nach Erreichen des Maximums wieder ab, um nach 120' wieder annähernd den Basalwert zu erreichen (Abb. 4 und Abb. 5).

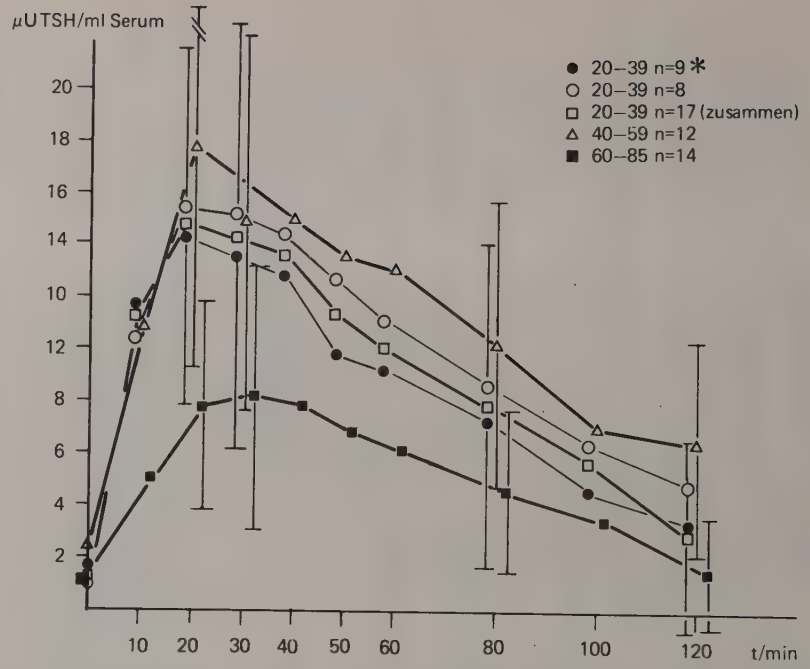

Abb. 4: TSH-Sekretion nach i.v.-Gabe von 500 µg TRH bei 43 Frauen in 3 Altersgruppen und einer Gruppe mit Einnahme oraler Kontrazeptiva* (Mittelwerte ± Standardabweichung).

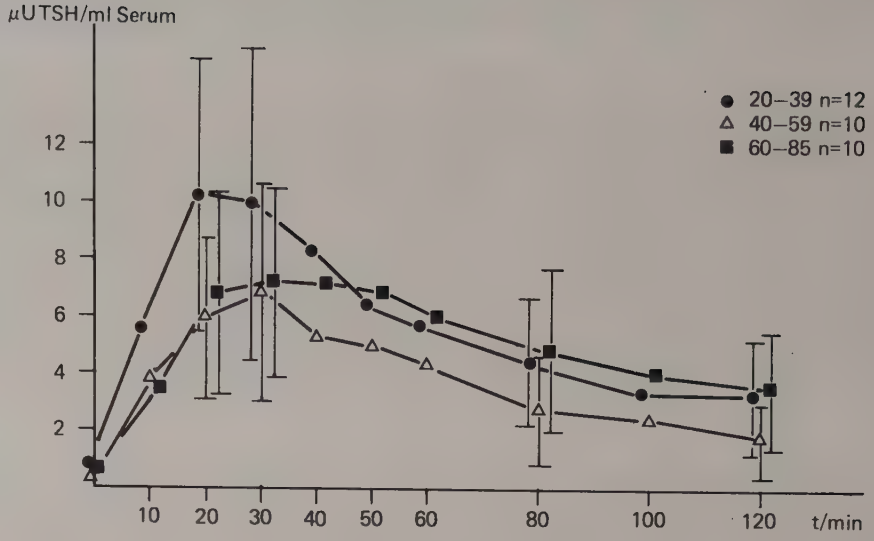

Abb. 5: TSH-Sekretion nach i.v.-Gabe von 500 µg TRH bei 32 Männern in 3 Altersgruppen (Mittelwerte ± Standardabweichung).

3.1.1. Ergebnisse des TRH-Tests bei weiblichen Normalpersonen (Tabellen 1, 2, 3 und 7)

Nach Durchführung des TRH-Tests zeigte sich bei den 20 bis 59jährigen Frauen ein signifikant höherer TSH-Anstieg ($p < 0,01$) als bei den 60 bis 85jährigen Frauen. So betrug der Δ TSH-Wert (= TSH-Max. minus TSH-basal) in der Gruppe der 20 bis 39jährigen $14,1 \pm 5,9$ /uU/ml, bei den 40 bis 59jährigen $15,6 \pm 8,4$ /uU/ml und bei den 60 bis 85jährigen $7,7 \pm 3,6$ /uU/ml.

In der Gruppe der 20 bis 39jährigen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, betrug ΔTSH $13,4 \pm 4,9$ /uU/ml und unterschied sich somit nicht signifikant von der gleichaltrigen Gruppe ohne orale Kontrazeption (ΔTSH = $15,0 \pm 6,8$ /uU/ml).
(Abb. 4, Tabelle 7).

Proband	Alt. J.	$TSH_{0'}$ µU/ml Serum	$TSH_{10'}$ µU/ml Serum	$TSH_{20'}$ µU/ml Serum	$TSH_{30'}$ µU/ml Serum	$TSH_{40'}$ µU/ml Serum	$TSH_{50'}$ µU/ml Serum	$TSH_{60'}$ µU/ml Serum	$TSH_{80'}$ µU/ml Serum	$TSH_{100'}$ µU/ml Serum	$TSH_{120'}$ µU/ml Serum	ΔTSH µU/ml Serum	T_3-Bindungskap.	Gesamt-T_4 µg/l	FT_4-Index	Cholesterin mg/100ml
1[x]	21	5.4	14.2	13.7	17.0	14.3	12.7	12.0	10.8	7.4	6.0	11.6	1.53	148.0	96.7	2.18
2[x]	21	2.3	18.7	21.0	23.6	19.7	17.2	13.8	11.5	7.3	5.8	21.3	1.15	74.0	64.0	1.56
3[x]	23	<0.8	5.2	7.4	7.7	7.3	6.5	5.4	3.8	3.8	1.8	7.7	1.12	96.0	85.7	2.39
4[x]	24	2.3	16.3	16.0	11.8	16.5	9.0	12.0	9.3	7.0	4.8	14.2	1.31	101.0	98.0	1.71
5	24	<0.8	13.3	20.0	24.3	21.3	18.7	15.7	9.3	5.2	3.2	24.3	1.04	80.0	77.0	2.17
6	25	2.7	7.5	12.3	7.8	7.6	4.5	4.3	3.4	3.1	2.5	9.6	1.03	118.0	15.0	2.23
7[x]	25	<0.8	12.9	13.8	15.5	14.0	11.2	8.9	7.5	3.4	1.2	14.7	1.01	108.0	89.0	1.96
8	26	2.0	11.3	16.7	16.2	-	15.8	14.8	12.3	11.0	8.3	14.7	1.09	76.0	70.0	1.87
9	29	<0.8	7.6	10.6	9.5	11.0	7.4	6.4	4.0	1.9	2.2	10.2	1.21	80.0	81.0	2.03
10	30	1.8	9.7	11.3	10.2	7.7	4.3	4.7	4.0	2.8	2.2	9.5	1.02	108.0	106.0	2.57
11[x]	30	1.8	4.2	8.8	8.2	9.2	5.7	7.9	4.9	1.7	-	7.4	1.23	98.0	79.7	2.26
12	30	3.5	21.3	31.0	31.7	30.7	29.7	26.7	23.0	18.3	15.3	28.2	1.09	83.0	76.1	1.97
13[x]	33	<0.8	16.2	21.3	16.3	14.0	10.0	9.0	5.2	2.9	1.5	21.3	1.08	98.0	90.7	1.81
14[x]	34	1.6	7.6	11.2	8.3	8.3	6.6	6.6	5.7	4.8	3.6	9.6	1.14	105.0	92.1	2.05
15	35	<0.8	6.8	10.0	10.0	9.5	8.3	5.7	4.7	1.7	-	10.0	1.10	83.0	75.5	2.31
16	38	<0.8	6.2	11.2	11.5	12.8	13.0	9.5	8.3	6.5	4.8	13.0	0.99	51.0	51.0	2.14
17[x]	39	1.1	9.3	13.8	12.0	11.3	8.8	7.0	5.3	3.8	8.9	12.7	0.96	79.0	82.3	2.80

Tab. 1 : TSH vor und 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion, ΔTSH, T_3-Bindungskapazität, Gesamtthyroxin im Serum, FT_4I und Cholesterin im Serum bei 17 Frauen der Altersgruppe 20 bis 39 Jahre ([x] Einnahme von oralen Kontrazeptiva).

Proband	Alt. J.	ΔTSH µU/ml Serum	$TSH_{0'}$ µU/ml Serum	$TSH_{10'}$ µU/ml Serum	$TSH_{20'}$ µU/ml Serum	$TSH_{30'}$ µU/ml Serum	$TSH_{40'}$ µU/ml Serum	$TSH_{50'}$ µU/ml Serum	$TSH_{60'}$ µU/ml Serum	$TSH_{80'}$ µU/ml Serum	$TSH_{100'}$ µU/ml Serum	$TSH_{120'}$ µU/ml Serum	T_3-Bindungskap.	Gesamt-T_4 µg/l	FT_4-Index	Cholesterin mg/100 ml
18	41	8.2	5.6	10.0	13.8	12.7	12.0	10.5	8.8	7.1	6.9	6.5	1.06	98.0	92.5	2.89
19	42	31.9	4.4	17.6	29.3	25.3	29.6	22.0	36.3	22.2	13.5	14.3	0.99	70.0	70.7	1.81
20	43	23.5	1.8	13.0	25.3	24.3	23.0	24.7	20.7	15.0	10.8	11.5	1.05	56.0	53.3	2.32
21	48	22.0	3.3	21.5	25.3	24.3	21.3	19.3	17.3	14.7	11.0	8.2	1.08	83.0	76.9	3.19
22	49	13.3	20.8	9.0	13.3	9.7	10.2	9.3	7.3	6.7	5.9	4.6	1.26	121.0	96.0	2.89
23	52	26.2	2.5	18.3	28.7	20.7	19.2	15.3	13.8	10.8	8.0	7.2	1.03	75.0	72.8	2.07
24	52	20.2	1.8	14.7	22.0	20.0	17.0	16.7	15.2	13.8	9.3	7.8	1.06	76.0	71.7	1.67
25	52	6.4	< 0.8	-	9.8	6.4	5.7	4.9	4.1	3.3	2.8	2.4	1.12	63.0	63.0	2.19
26	52	6.7	< 0.8	4.0	5.8	6.7	4.9	4.5	4.2	3.7	2.5	1.9	1.03	80.0	77.7	2.93
27	53	10.7	2.7	7.5	12.7	8.2	9.6	8.4	5.7	6.2	5.3	4.1	1.02	74.0	72.5	3.22
28	54	6.2	< 0.8	3.0	4.3	5.9	6.2	4.4	2.8	3.1	2.7	1.7	1.07	108.0	93.0	2.65
29	57	12.1	3.2	10.3	15.3	14.3	12.3	13.3	11.3	7.7	3.1	6.0	1.14	93.0	81.6	2.25

Tab. 2 : ΔTSH, TSH vor und 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion, T_3-Bindungskapazität, Gesamtthyroxin im Serum, FT_4I und Cholesterin im Serum bei 12 Frauen der Altersgruppe 40 bis 59 Jahre.

Proband	Alt. J.	ΔTSH µU/ml Serum	$TSH_{0'}$ µU/ml Serum	$TSH_{10'}$ µU/ml Serum	$TSH_{20'}$ µU/ml Serum	$TSH_{30'}$ µU/ml Serum	$TSH_{40'}$ µU/ml Serum	$TSH_{50'}$ µU/ml Serum	$TSH_{60'}$ µU/ml Serum	$TSH_{80'}$ µU/ml Serum	$TSH_{100'}$ µU/ml Serum	$TSH_{120'}$ µU/ml Serum	T_3-Bindungskap.	Gesamt-T_4 µg/l	FT_4-Index	Cholesterin mg/100ml
30	60	3.9	<0.8	2.3	3.9	3.1	2.7	2.1	2.0	1.5	1.1	<0.8	1.02	70.0	68.6	2.16
31	62	4.0	1.0	2.9	5.0	4.5	3.5	3.3	2.5	2.0	1.4	1.2	1.11	95.0	83.8	2.12
32	62	8.3	<0.8	5.5	8.3	8.0	8.0	8.1	6.6	4.0	2.9	1.5	1.13	71.0	62.8	3.41
33	63	7.7	<0.8	4.7	7.7	7.3	8.0	6.3	5.9	4.8	3.3	1.8	0.97	70.0	72.2	2.30
34	63	10.2	3.1	9.1	13.3	12.6	14.2	11.7	9.6	6.9	6.5	4.1	1.07	83.0	77.6	3.16
35	64	9.3	<0.8	7.1	9.3	8.3	7.9	8.4	5.1	5.0	5.3	3.0	1.13	110.0	97.0	2.57
36	64	15.4	4.8	15.3	15.2	20.2	16.8	15.8	17.7	13.2	10.7	9.0	1.07	90.0	87.0	2.03
37	65	5.8	1.5	4.8	7.1	6.5	7.3	5.9	4.0	3.7	2.7	2.5	1.15	88.0	79.0	3.05
38	68	8.1	<0.8	0.9	2.0	2.9	8.1	6.3	6.1	4.1	2.6	1.5	1.21	138.0	114.0	3.03
39	70	3.2	<0.8	1.7	3.2	3.0	8.7	2.0	1.4	1.0	0.9	<0.8	1.02	85.0	83.3	2.73
40	71	9.4	3.0	5.4	12.2	13.2	9.5	7.3	6.9	7.2	5.8	2.8	1.09	115.0	99.0	2.69
41	73	5.7	<0.8	5.0	5.5	5.7	4.9	4.0	4.2	2.3	2.1	1.5	1.07	123.0	115.0	2.59
42	79	3.3	2.2	2.9	4.5	4.4	4.3	3.7	3.8	2.6	2.5	1.9	1.20	135.0	112.5	2.96
43	85	13.5	<0.8	7.8	11.5	13.5	12.3	11.7	10.0	5.8	6.3	3.7	1.08	88.0	81.0	8.70

Tab. 3 : Δ TSH, TSH vor und 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion, T_3-Bindungskapazität, Gesamtthyroxin im Serum, FT_4I. und Cholesterin im Serum bei 14 Frauen der Altersgruppe 60 bis 85 Jahre.

Altersgruppe J.	n	ΔTSH /µU/ml Serum	$TSH_{0'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{10'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{20'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{30'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{40'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{50'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{60'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{80'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{100'}$ /µU/ml Serum	$TSH_{120'}$ /µU/ml Serum
w ALLE	43	12.4±7.0	1.5±1.6	9.3±5.5	13.1±7.2	12.4±7.0	12.0±6.6	10.3±6.2	9.5±6.8	7.3±5.0	5.2±3.9	4.1±3.6
w 20-39	9 x)	13.4±4.9	1.6±1.6	11.6±4.9	14.1±4.5	13.4±5.0	12.7±3.8	9.7±3.4	8.2±2.7	7.1±2.6	4.6±2.0	3.1±2.0
w 20-39	8	15.0±6.8	1.3±1.3	10.5±4.7	15.4±6.7	15.2±8.0	14.4±8.0	12.7±8.1	11.0±7.2	8.6±6.2	6.3±5.4	4.8±4.5
w 20-39 (zus.)	17	14.1±5.9	1.4±1.5	11.1±4.9	14.8±5.9	14.2±6.6	13.5±6.0	11.1±6.2	10.0±5.4	7.8±4.7	5.5±4.0	3.9±3.6
w 40-59	12	15.6±8.4	2.1±1.8	10.7±6.3	17.8±8.4	14.9±7.3	15.0±7.3	13.5±6.5	13.0±9.1	10.1±5.5	6.9±3.9	6.2±3.9
w 60-85	14	7.7±3.6	1.1±1.5	5.0±3.7	7.8±3.9	8.1±4.9	7.9±4.1	6.9±3.8	6.1±4.1	4.6±3.0	3.5±2.9	2.5±2.2

Tab. 7 : Mittelwerte ± Standardabweichung von ΔTSH, TSH vor und 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion beim Frauengesamtkollektiv, 3 Altersgruppen und einer Gruppe mit Einnahme oraler Kontrazeptiva x).

3.1.2. Ergebnisse des TRH-Tests bei männlichen Normalpersonen (Tabellen 4, 5, 6 und 8)

Zwischen den drei Altersgruppen des männlichen Normalkollektivs konnten keine signifikanten Unterschiede der TSH-Antwort nach Durchführung des TRH-Tests festgestellt werden. So betrug ΔTSH in der Gruppe der 20 bis 39jährigen 9,7 $\pm$ 5,5 /uU/ml, in der Gruppe der 40 bis 59jährigen 6,9 $\pm$ 3,7 /uU/ml und bei den 60 bis 85jährigen 7,3 $\pm$ 3,5 /uU/ml.
Es zeigte sich jedoch, daß der TSH-Anstieg bei den 20 bis 59jährigen Männern signifikant niedriger lag ($p < 0,01$) als in der Gruppe der 20 bis 59jährigen Frauen (Abb. 6).

Die basalen TSH-Werte des gesamten männlichen Normalkollektivs waren geringfügig niedriger als die basalen TSH-Werte der 20 bis 59jährigen Frauen. Bei 23 Männern lag der basale TSH-Wert unterhalb des meßbaren Bereichs von 0,8 /uU/ml, in der Frauengruppe war dies bei 19 Probanden der Fall (Tabellen 1 bis 6).

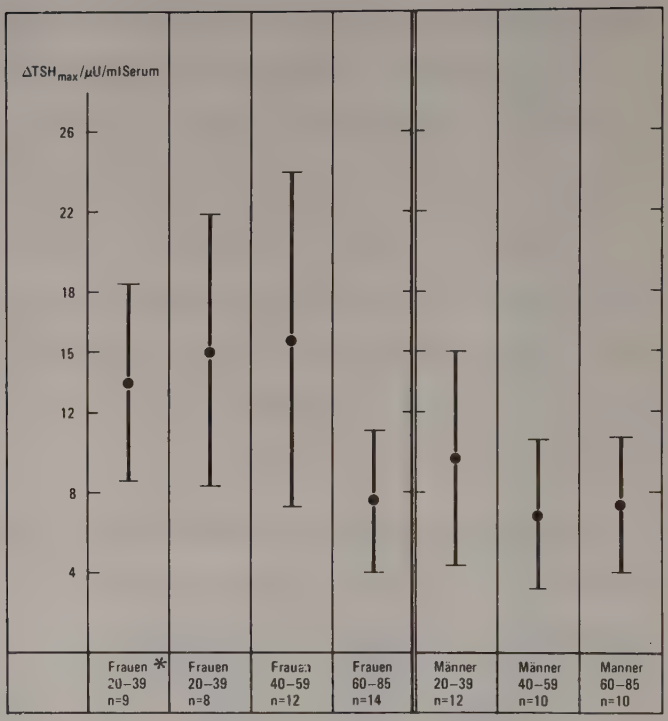

Abb. 6 : Maximaler TSH-Anstieg nach i.v.-Gabe von 500 µg TRH mit Unterteilung in Geschlechts- und Altersgruppen (Mittelwerte ± Standardabweichung) *Einnahme von oralen Kontrazeptiva.

Proband	Alt. J.	Δ TSH µU/ml Serum	$TSH_{0'}$ µU/ml Serum	$TSH_{10'}$ µU/ml Serum	$TSH_{20'}$ µU/ml Serum	$TSH_{30'}$ µU/ml Serum	$TSH_{40'}$ µU/ml Serum	$TSH_{50'}$ µU/ml Serum	$TSH_{60'}$ µU/ml Serum	$TSH_{80'}$ µU/ml Serum	$TSH_{100'}$ µU/ml Serum	$TSH_{120'}$ µU/ml Serum	T_3-Bindungskap.	Gesamt-T_4 µg/l	FT_4-Index	Cholesterin mg/100ml
1	20	18.9	2.1	9.0	21.0	20.8	12.5	11.2	7.0	5.5	4.5	4.1	1.01	105.0	104.0	2.26
2	23	4.2	<0.8	2.1	4.2	2.9	2.9	2.9	1.5	1.3	1.1	<0.8	0.95	56.0	58.9	2.20
3	24	6.1	<0.8	3.5	6.1	5.6	5.1	4.1	3.6	2.3	1.3	1.0	0.85	74.0	87.1	1.57
4	25	9.6	1.1	5.6	10.7	9.5	8.2	8.1	7.3	5.0	4.7	4.1	1.13	70.0	62.0	2.30
5	25	19.0	<0.8	9.0	14.0	19.0	16.0	9.6	9.3	7.2	9.0	4.5	—	92.0	95.3	2.71
6	26	10.2	2.1	9.9	12.3	11.8	10.6	8.7	6.9	6.1	4.3	2.6	1.02	56.0	54.9	2.67
7	27	15.3	<0.8	11.4	15.3	14.7	12.0	11.2	8.5	5.9	4.3	2.3	1.10	63.0	57.0	2.16
8	28	9.7	<0.8	-	9.7	8.8	6.7	5.8	4.8	3.7	1.6	1.5	1.07	83.0	77.6	2.32
9	30	2.5	2.5	3.5	4.8	5.0	4.0	4.0	3.5	2.7	2.3	2.1	1.01	49.0	48.5	2.35
10	32	4.2	<0.8	1.1	4.2	4.0	4.0	2.8	1.7	1.5	1.3	1.3	0.96	83.0	86.4	1.94
11	34	7.6	3.2	7.3	10.8	9.0	8.0	8.2	8.3	6.8	4.0	4.7	1.16	116.0	100.0	2.83
12	39	9.5	<0.8	5.7	9.5	9.3	9.3	7.8	7.3	6.1	4.3	4.7	0.89	58.0	65.2	2.84

Tab. 4 : ΔTSH, TSH vor und 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion, T_3-Bindungskapazität, Gesamtthyroxin im Serum, FT_4I und Cholesterin im Serum bei 12 Männern der Altersgruppe 20 bis 39 Jahre.

Proband	Alt. J.	ΔTSH µU/ml Serum	$TSH_{0'}$ µU/ml Serum	$TSH_{10'}$ µU/ml Serum	$TSH_{20'}$ µU/ml Serum	$TSH_{30'}$ µU/ml Serum	$TSH_{40'}$ µU/ml Serum	$TSH_{50'}$ µU/ml Serum	$TSH_{60'}$ µU/ml Serum	$TSH_{80'}$ µU/ml Serum	$TSH_{100'}$ µU/ml Serum	$TSH_{120'}$ µU/ml Serum	T_3-Bindungskap.	Gesamt-T_4 µg/l	FT_4-Index	Cholesterin mg/100ml
13	41	8.0	<0.8	5.0	8.0	6.7	4.6	4.8	5.2	2.5	2.6	1.7	1.13	85.0	75.2	2.62
14	43	7.5	1.7	6.0	8.0	<0.8	6.5	6.5	6.0	5.9	5.2	4.7	1.02	43.0	42.2	2.56
15	44	16.6	<0.8	8.0	10.0	16.6	9.7	9.0	8.1	5.6	5.0	3.4	0.97	53.0	54.6	2.19
16	46	9.4	<0.8	6.4	9.4	8.1	8.3	8.4	7.0	4.8	3.6	2.7	1.16	104.0	89.7	2.42
17	51	4.8	<0.8	1.4	3.1	4.8	4.7	3.3	3.1	1.3	1.3	1.0	1.18	93.0	78.8	2.37
18	51	1.8	<0.8	<0.8	1.8	1.3	1.0	1.0	0.9	<0.8	<0.8	<0.8	1.01	65.0	64.4	2.01
19	55	5.2	<0.8	3.0	5.2	5.1	3.8	4.1	3.3	2.6	2.2	1.5	0.95	85.0	89.5	1.84
20	56	6.0	<0.8	3.8	4.1	6.0	4.6	3.8	3.6	0.9	2.5	1.2	1.23	71.0	57.7	2.93
21	57	5.1	<0.8	2.4	4.9	5.1	4.3	4.3	3.1	2.0	1.4	1.6	1.16	78.0	67.2	2.75
22	58	5.8	<0.8	1.8	5.1	5.8	5.1	5.2	3.6	2.6	1.3	1.1	1.00	65.0	65.0	2.13

Tab. 5 : ΔTSH, TSH vor und 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion, T_3-Bindungskapazität, Gesamtthyroxin im Serum, FT_4I und Cholesterin im Serum bei 10 Männern der Altersgruppe 40 bis 59 Jahre.

Proband	Alt. J.	Δ TSH µU/ml Serum	TSH_0' µU/ml Serum	TSH_{10}' µU/ml Serum	TSH_{20}' µU/ml Serum	TSH_{30}' µU/ml Serum	TSH_{40}' µU/ml Serum	TSH_{50}' µU/ml Serum	TSH_{60}' µU/ml Serum	TSH_{80}' µU/ml Serum	TSH_{100}' µU/ml Serum	TSH_{120}' µU/ml Serum	T_3-Bindungskap.	Gesamt-T_4 µg/l	FT_4-Index	Cholesterin mg/100ml
23	65	5.0	<0.8	1.8	5.0	3.3	2.3	4.2	4.1	2.3	2.8	1.7	1.07	79.0	73.8	2.42
24	65	9.3	<0.8	5.1	8.9	9.3	9.2	8.7	7.0	5.3	4.8	3.3	1.15	89.0	77.4	2.65
25	67	10.0	<0.8	1.9	5.7	9.0	9.0	10.0	8.9	7.8	5.8	4.1	1.05	65.0	61.9	2.45
26	70	7.7	<0.8	5.2	7.7	7.5	6.8	5.7	4.8	3.5	2.0	1.5	1.15	78.0	67.8	2.66
27	71	6.0	2.3	5.0	8.3	5.8	7.3	5.3	2.6	2.6	1.5	3.1	1.10	118.0	107.0	3.03
28	72	4.8	<0.8	<0.8	2.3	3.5	4.8	3.7	3.5	1.5	1.7	1.1	1.10	93.0	85.0	3.00
29	73	6.2	2.0	5.0	6.7	8.2	7.0	7.9	7.7	7.5	6.7	6.5	1.05	101.0	96.1	2.95
30	74	3.1	<0.8	<0.8	2.3	3.0	3.1	3.1	3.0	2.7	2.1	1.0	1.06	81.0	76.4	2.80
31	74	14.2	1.1	8.9	15.3	14.8	15.2	13.7	12.8	11.2	8.5	7.5	1.08	93.0	86.0	3.33
32	81	6.9	<0.8	3.6	6.3	6.9	6.3	5.9	5.9	5.0	4.3	4.9	1.13	80.0	71.0	2.35

Tab. 6 : Δ TSH, TSH vor und 10', 20', 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion, T_3-Bindungskapazität, Gesamtthyroxin im Serum, FT_4I und Cholesterin im Serum bei 10 Männern der Altersgruppe 60 bis 85 Jahre.

Altersgruppe J.	n	ΔTSH /µU/ml Serum	TSH_0' /µU/ml Serum	TSH_{10}' /µU/ml Serum	TSH_{20}' /µU/ml Serum	TSH_{30}' /µU/ml Serum	TSH_{40}' /µU/ml Serum	TSH_{50}' /µU/ml Serum	TSH_{60}' /µU/ml Serum	TSH_{80}' /µU/ml Serum	TSH_{100}' /µU/ml Serum	TSH_{120}' /µU/ml Serum
m ALLE	32	8.6±4.7	0.8±1.7	5.1±4.6	8.3±5.4	8.9±5.5	7.6±4.4	6.9±4.1	5.9±3.6	4.5±3.5	3.6±2.7	3.0±3.5
m 20-39	12	9.7±5.5	0.9±1.2	5.7±3.6	10.2±4.8	10.0±5.5	8.3±3.8	6.5±2.8	5.8±2.6	4.4±2.2	3.4±2.4	3.3±1.9
m 40-59	10	6.9±3.7	0.3±0.5	3.9±2.4	6.0±2.6	6.9±3.8	5.3±2.3	5.0±2.3	4.4±2.1	2.9±1.8	2.5±1.6	1.8±1.4
m 60-85	10	7.3±3.5	0.6±0.9	3.7±2.6	6.9±3.5	7.1±3.3	7.1±3.4	6.8±3.1	6.0±3.0	4.9±2.9	4.0±2.2	3.5±2.1

Tab. 8: Mittelwerte ± Standardabweichung von ΔTSH, TSH vor und 10', 20' 30', 40', 50', 60', 80', 100' und 120' nach TRH-Injektion beim Männergesamtkollektiv und 3 Altersgruppen.

3.2. TSH-Bestimmung im Serumextrakt

Bei der Extraktion von TSH aus dem Serum von 51 Normalpersonen (24 Frauen und 27 Männer) zeigte es sich, daß TSH aus dem Serum nicht zu 100% extrahiert werden kann. Vergleicht man die TSH-Konzentration im Serum der Probanden vor und nach Extraktion miteinander, so ergibt sich insgesamt eine Wiederfindungsrate (= recovery: prozentuale Wiederfindung von TSH im Serumextrakt, bezogen auf TSH-Werte aus dem Nativserum) von durchschnittlich 72%. Eine signifikante Geschlechts- beziehungsweise Altersabhängigkeit war bei der Recovery nicht festzustellen.
Bei den TSH-Basalwerten war die Wiederfindungsrate höher als bei den TSH-Werten nach 20', blieb jedoch auch hier unter 100%: TSH-basal betrug durchschnittlich 82,7%, TSH nach 20' ergab eine Recovery von 61,5% (Tabellen 9 und 10). Die TSH-Extraktionsmethode führte somit nicht zu größerer Genauigkeit der TRH-Test-Ergebnisse.
Bei dem hier untersuchten Kollektiv von 51 Personen blieb der basale TSH-Wert bei 31 Probanden (= 61%) unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der radioimmunologischen Bestimmungsmethode (bei 11 Frauen und 20 Männern). Nach Durchführung der TSH-Extraktionsmethode beim gleichen Kollektiv war dies bei 25 Probanden (= 49%) der Fall (14 Frauen und 11 Männer).

FRAUEN (n=24)			
Proband	Alter	Recovery /% vor TRH-Inj.	nach 20'
1	21 J.	/	26.3
2	21	48.0	48.0
3	23	/	61.0
4	27	/	38.7
5	30	/	75.0
6	30	/	14.6
7	34	/	111.6
8	35	/	111.1
9	41	16.1	69.5
10	43	/	58.5
11	44	169.0	42.8
12	48	/	44.7
13	49	/	59.4
14	52	/	44.3
15	52	167.0	44.5
16	52	/	44.9
17	53	170.0	32.2
18	60	/	28.2
19	62	/	55.5
20	63	/	62.4
21	63	51.6	50.4
22	68	/	/
23	70	/	65.6
24	85	/	65.2

MÄNNER (n=27)			
Proband	Alter	Recovery/ % vor TRH-Inj.	nach 20'
1	20 J.	47.6	22.9
2	23	/	100.0
3	24	/	75.5
4	25	100.0	55.1
5	26	57.1	56.1
6	27	/	41.2
7	28	/	43.4
8	30	48.0	56.3
9	34	37.5	49.1
10	38	/	43.5
11	39	/	82.1
12	41	/	72.6
13	43	76.5	62.5
14	44	/	48.0
15	46	/	45.8
16	51	/	115.0
17	55	/	88.5
18	56	/	85.5
19	58	/	92.2
20	65	/	76.0
21	65	/	59.6
22	67	/	72.0
23	70	/	49.4
24	71	65.3	74.7
25	72	/	118.7
26	74	/	116.1
27	81	/	46.1

Tab.9: TSH-Recovery in % bei 24 Frauen und 27 Männern vor und 20 Minuten nach TRH-Injektion, unterteilt in jeweils drei Altersgruppen (/ = TSH < 0,8 /uU/ml).

FRAUEN				
Altersgruppe	n	Recovery vor TRH-Inj. %	Recovery 20' nach TRH-Inj. %	Δ TSH aus Serumextrakt µU/ml
ALLE	24	103.6 ± 66.0	54.5 ± 22.8	6.5 ± 4.1
20-39 J.	8	/	60.8 ± 34.1	7.1 ± 3.4
40-59 J.	9	/	49.0 ± 10.7	7.6 ± 4.4
60-85 J.	6	/	54.6 ± 13.0	4.6 ± 3.6

MÄNNER				
Altersgruppe	n	Recovery vor TRH-Inj. %	Recovery 20' nach TRH-Inj. %	Δ TSH aus Serumextrakt µU/ml
ALLE	27	61.7 ± 19.6	68.4 ± 24.7	3.7 ± 1.3
20-39 J.	11	/	56.8 ± 20.6	4.1 ± 1.6
40-59 J.	8	/	76.3 ± 22.1	3.4 ± 0.8
60-85 J.	8	/	76.6 ± 25.8	3.3 ± 1.0

Tab.10: Mittelwerte ± Standardabweichung bei 24 Frauen und 27 Männern, unterteilt in jeweils drei Altersgruppen, von Δ TSH aus dem Serumextrakt und der TSH-Recovery in %, vor und 20 Minuten nach TRH-Injektion.

Bedingt durch die Ungenauigkeit der Extraktionsmethode konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Probanden mit nicht mehr meßbaren TSH-Konzentrationen im Nativserum und im Serumextrakt hergestellt werden. So war die Anzahl von Probanden mit nicht meßbarer TSH-Konzentration beim Frauenkollektiv im Serumextrakt (n=14) sogar größer als die Anzahl nicht mehr meßbarer Konzentrationen im Nativserum (n=11) (Tabellen 11 und 12).

3.2.1. Serumextraktion bei weiblichen Normalpersonen

(Tabellen 9 - 12)

Wie bei der TSH-Bestimmung im Nativserum zeigte sich auch bei der TSH-Bestimmung nach Extraktion, daß die Gruppe der 20 - 59jährigen höhere TSH-Werte erreichten als die Gruppe der 60 - 85jährigen. Δ TSH betrug in der Gruppe der 20 - 39jährigen 7,1 $\pm$ 3,4 /uU/ml, bei den 40 - 59jährigen 7,6 $\pm$ 4,4 /uU/ml und bei den 60 - 85jährigen 4,6 $\pm$ 3,6 /uU/ml. Dies bestätigt die Ergebnisse der TSH-Bestimmung aus dem Nativserum, trotz einer TSH-Wiederfindungsrate von nur 79% beim weiblichen Kollektiv. Die auffällig höhere Wiederfindungsrate des TSH-Basalwertes beim weiblichen Kollektiv (101,6% $\pm$ 66,0%) gegenüber der des männlichen

Kollektivs (61,7% ± 19,6%) konnte durch die höheren basalen TSH-Werte des weiblichen Kollektivs erklärt werden. Während beim weiblichen Kollektiv nur 46% keinen meßbaren TSH-Basalwert (also < 0,8 µU/ml) bei der Messung im Nativserum zeigten, war dies im männlichen Kollektiv bei 74% der Fall.

3.2.2. Serumextraktion bei männlichen Normalpersonen

(Tabellen 9 - 12)

Die △ TSH-Werte nach Serumextraktion bestätigten auch hier die Ergebnisse der TSH-Messungen im Nativserum. So konnte auch beim männlichen Kollektiv kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Altersgruppen festgestellt werden. Die niedrigsten △TSH-Werte fanden sich in der Gruppe der 60 - 85-jährigen (3,3 ± 1,0 µU/ml), in der Gruppe der 40 - 59jährigen betrug △TSH 3,4 ± 0,8 µU/ml, die Gruppe der 20 - 39jährigen hatte die relativ höchsten △ TSH-Werte mit 4,1 ± 1,6 µU/ml. Der bereits bei der TSH-Bestimmung im Nativserum nachgewiesene signifikant geringere TSH-Anstieg des Männerkollektivs von 20 - 59 Jahren gegenüber dem Frauenkollektiv gleichen Alters, ließ sich auch hier nachweisen (Abb.7, Tabellen 11 und 12). Die Recovery belief sich beim Männerkollektiv auf 65% und war somit noch geringer als die des Frauenkollektivs (Abb.8).

FRAUEN					
Proband n = 24	Alt. J.	TSH vor TRH-Injektion /uU/ml im Nativserum	im Serumextr.	TSH nach TRH-Inj. 20' /uU/ml im Nativserum	im Serumextr.
1	21	5.4	< 0.8	13.7	3.6
2	21	2.3	1.1	21.0	10.1
3	23	< 0.8	< 0.8	7.4	4.5
4	27	< 0.8	2.5	37.7	14.6
5	30	1.8	< 0.8	8.8	6.6
6	30	3.5	< 0.8	31.0	4.5
7	34	1.6	< 0.8	11.2	13.0
8	35	< 0.8	< 0.8	10.0	11.1
9	41	5.6	0.9	13.8	9.6
10	43	1.8	< 0.8	25.3	14.8
11	44	1.1	1.6	13.8	5.9
12	48	3.3	< 0.8	25.3	11.3
13	49	< 0.8	< 0.8	13.3	7.9
14	52	2.5	< 0.8	28.7	12.7
15	52	1.8	2.7	22.0	9.8
16	52	< 0.8	< 0.8	5.8	2.6
17	53	2.7	3.7	12.7	4.1
18	60	< 0.8	< 0.8	3.9	1.1
19	62	< 0.8	1.1	8.3	4.6
20	63	< 0.8	< 0.8	7.7	4.8
21	63	3.1	1.6	13.3	6.7
22	68	< 0.8	3.7	2.0	16.2
23	70	< 0.8	< 0.8	3.2	2.1
24	85	< 0.8	3.0	11.5	7.5

Tab.11: TSH-Werte im Serum und im Serumextrakt, vor und 20 Min. nach Injektion von 500 /ug TRH, bei 24 Frauen, unterteilt in drei Altersgruppen.

MÄNNER					
Proband n = 27	Alt. J.	TSH vor TRH-Injektion uU/ml im Nativserum	im Serumextr.	TSH nach TRH-Inj. 20' uU/ml im Nativserum	im Serumextr.
1	20	2.1	1.0	21.0	4.8
2	23	< 0.8	< 0.8	4.2	4.2
3	24	< 0.8	< 0.8	6.1	4.6
4	25	1.1	1.0	10.7	5.9
5	26	2.1	1.2	12.3	6.9
6	27	< 0.8	< 0.8	15.3	6.3
7	28	< 0.8	< 0.8	9.7	4.2
8	30	2.5	1.2	4.8	2.7
9	34	3.2	1.2	10.8	5.3
10	36	< 0.8	< 0.8	2.3	1.0
11	39	< 0.8	1.4	9.5	7.8
12	41	< 0.8	1.9	8.0	5.8
13	43	1.7	1.3	8.0	5.0
14	44	< 0.8	1.1	10.0	4.8
15	46	< 0.8	< 0.8	8.4	4.3
16	51	< 0.8	1.3	1.8	2.7
17	55	< 0.8	< 0.8	5.2	4.6
18	56	< 0.8	< 0.8	4.1	3.5
19	58	< 0.8	0.9	5.1	4.7
20	65	< 0.8	1.0	5.0	3.8
21	65	< 0.8	< 0.8	8.9	5.3
22	67	< 0.8	< 0.8	5.7	4.1
23	70	< 0.8	< 0.8	7.7	3.8
24	71	2.3	1.5	8.3	6.2
25	72	< 0.8	1.4	2.3	4.3
26	74	< 0.8	1.6	2.3	3.7
27	81	< 0.8	< 0.8	6.3	2.9

Tab.12: TSH-Werte im Serum und im Serumextrakt, vor und 20 Min. nach Injektion von 500 ug TRH, bei 27 Männern, unterteilt in drei Altersgruppen.

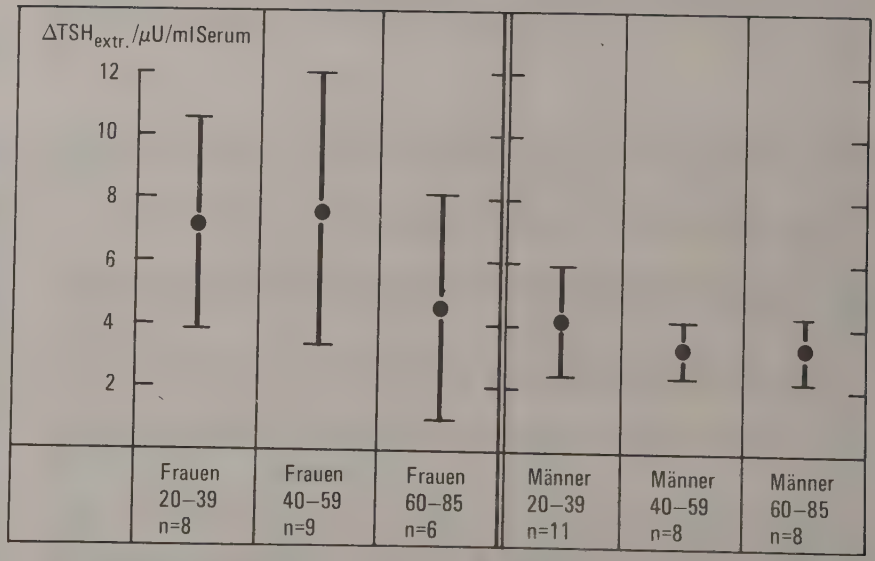

Abb.7: Maximaler TSH-Anstieg nach TSH-Extraktion aus dem Serum, unterteilt in Geschlechts- und Altersgruppen (Mittelwerte ± Standardabweichung).

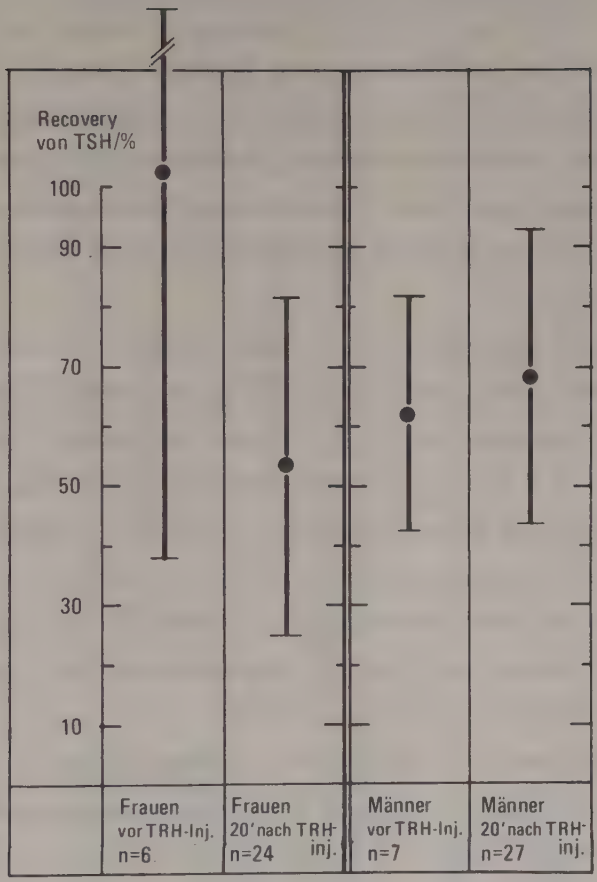

Abb.8: TSH-Recovery vor und 20 Minuten nach i.v. Gabe von 500 µg TRH, bei 24 Frauen und 27 Männern (Mittelwerte ± Standardabweichung).

3.3. Trijodthyroninbestimmung im Serum

Vor und 120 Minuten nach Injektion von 500 /ug TRH wurde bei allen Probanden eine radioimmunologische Trijodthyroninbestimmung durchgeführt. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Frauen- und Männerkollektiv (Abb.9, Tab.13).

Beim Männerkollektiv (n=32) war ein basaler T_3-Wert von 1,20 ± o,30 /ug/l zu verzeichnen, beim Frauenkollektiv (n=43) betrug der basale T_3-Wert 1,14 ± 0,38 /ug/l. Nach 120 Minuten betrug der T_3-Wert des Männerkollektivs 1,42 ± 0,30 /ug/l und beim Frauenkollektiv 1,33 ± 0,40 /ug/l.

Diese Werte lassen keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Alter der Probanden und der T_3-Konzentration im Serum erkennen.

Bei zum Teil erheblicher Streuung innerhalb der einzelnen Testgruppen konnte auch zwischen dem basalen T_3-Wert und dem T_3-Wert 120 Minuten nach Durchführung des TRH-Tests kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

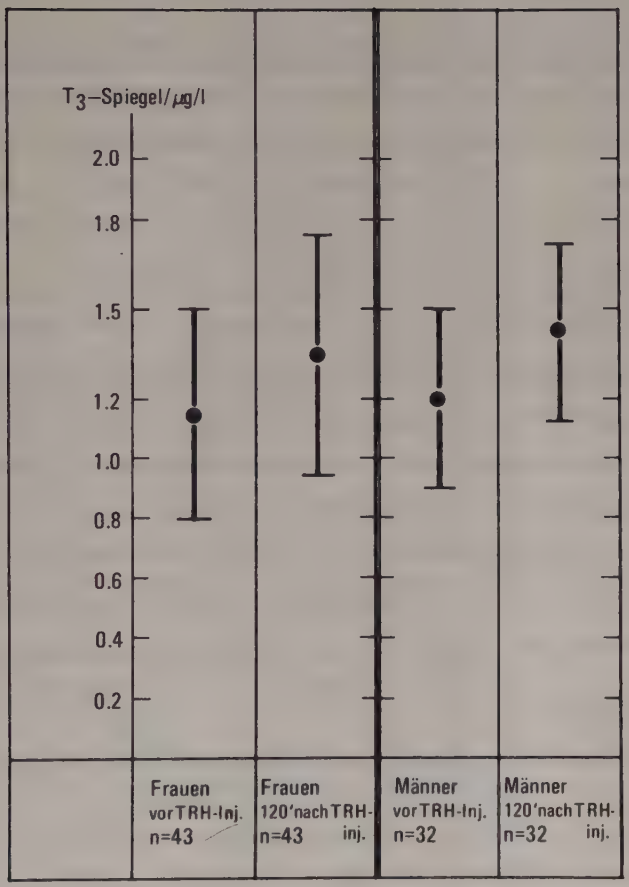

Abb.9: Trijodthyroninspiegel im Serum, vor und 120 Minuten nach i.v. Gabe von 500 µg TRH, bei 43 Frauen und 32 Männern (Mittelwerte ± Standardabweichung).

FRAUEN			
Altersgruppe J.	n	T_3 vor TRH-Inj. ug/l	T_3 120' nach TRH-Inj. ug/l
ALLE	43	1.14 ± 0.38	1.33 ± 0.40
20-39	9 x)	1.50 ± 0.60	1.5 ± 0.40
20-39	8	1.10 ± 0.20	1.13 ± 0.45
20-39 (zusammen)	17	1.20 ± 0.50	1.31 ± 0.45
40-59	12	1.20 ± 0.20	1.45 ± 0.42
60-85	14	1.00 ± 0.20	1.22 ± 0.29

MÄNNER			
Altersgruppe	n	T_3 vor TRH-Inj. ug/l	T_3 120' nach TRH-Inj. ug/l
ALLE	32	1.20 ± 0.30	1.42 ± 0.30
20-39	12	1.19 ± 0.24	1.51 ± 0.20
40-59	10	1.30 ± 0.37	1.49 ± 0.31
60-85	10	1.08 ± 0.24	1.28 ± 0.33

Tab.13: Trijodthyronin im Serum, vor und 120' nach TRH-Injektion, beim Frauen- und Männergesamtkollektiv, unterteilt in jeweils drei Altersgruppen und eine Gruppe mit Einnahme von oralen Kontrazeptiva x) (Mittelwerte ± Standardabweichung).

3.4. Nebenwirkungen beim TRH-Test

Die intravenöse Gabe von 500 µg synthetischem TRH (Farbwerke Hoechst) erzeugte bei 50% aller Probanden flüchtige Nebenwirkungen, die spätestens nach 10 Minuten abgeklungen waren.

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war ein schwacher Harndrang, den 21 Probanden (= 28%) bei sich bemerkten; die zweithäufigste Nebenwirkung - eine leichte Übelkeit - trat bei 16 Probanden (= 21%) auf. Elf Versuchspersonen (= 14%) klagten nach Injektion des TRH über ein starkes Hitzegefühl. Sieben mal (= 9%) trat ein leichtes Schwindelgefühl auf, bei drei Probanden (= 4%) bitterer Geschmack und bei drei weiteren Versuchspersonen (= 4%) Müdigkeit.

4. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, daß der Anstieg der TSH-Konzentration im Serum nach intravenöser Injektion von synthetischem TRH (22,23,25,29,31,32,34,35,37,38,55-67) alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist. Im Gegensatz zu anderen Autoren, die bei Frauen und Männern gleich hohe TSH-Konzentrationen nach TRH-Injektion feststellten (31,35,55,62,65,68), zeigte sich der TSH-Anstieg bei den hier untersuchten Männern im Alter von 20 - 59 Jahren als signifikant niedriger ($p < 0,01$) als der TSH-Anstieg der weiblichen Versuchspersonen gleichen Alters. Bei der klinischen Verwendung des TRH-Tests sollten deshalb geschlechtsspezifische Normalbereiche beachtet werden. Diese Forderung wird durch die Ergebnisse anderer Autoren bestätigt (23,24,31,61, 62,63,70).

Der in dieser Arbeit beobachtete signifikant niedrigere ($p < 0,01$) TSH-Anstieg der 60 - 85jährigen Frauen gegenüber der jüngeren Frauengruppe legt außerdem die Beachtung von altersspezifischen Normalgrenzen beim TRH-Test nahe.

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Autoren, die bei jungen und alten Frauen gleich hohe TSH-Konzentrationen feststellten (36).
Ob die TSH-Antwort mit Eintritt der Menopause geringer wird, müßte mit Hilfe eines großen Kollektivs älterer Frauen geklärt werden.

Bei den männlichen Versuchspersonen ergibt sich kein signifikanter Altersunterschied der TSH-Konzentration, wie dies von anderen Autoren beschrieben wird (35). Die Einhaltung von altersspezifischen Normalgrenzen bei Männern erscheint somit nach den hier vorliegenden Ergebnissen überflüssig (Abb. 4-6).

Die in dieser Arbeit durchgeführte Extraktion von TSH aus Serum, nach einer Modifikation der von ADAMS und KENNEDY angegebenen Methode (47), bestätigt die Notwendigkeit der Einhaltung von geschlechts- und altersspezifischen Normalgrenzen beim TRH-Test (23,24,31,61,62,63,70). So ist der maximale TSH-Anstieg bei alten Frauen signifikant niedriger als bei jungen Frauen, bei Frauen der Altersgruppe 20 - 59 Jahre signifikant höher als bei Männern gleichen Alters.

Eine genauere Information über die basalen TSH-Spiegel, die bei der Bestimmung aus Nativserum unterhalb der Empfindlichkeitsgrenze der radioimmunologischen Meßmethode liegen, kann mit der Extraktionsmethode nicht erzielt werden (Tab.11). Die Ursache hierfür liegt in der Ungenauigkeit dieser Methode, die auch von anderen Autoren festgestellt wurde (28). Bei der Verwendung von 20 ml Serum und einer Recovery von insgesamt 72% dürften ausserdem die basalen TSH-Spiegel bei höchstens 0,05 µU TSH/ml Serum und darunter liegen. Die TSH-Extraktion aus Serum bringt somit keine zusätzlichen Erkenntnisse über den TSH-Anstieg nach TRH-Injektion bei Normalpersonen (71).
Da der maximale TSH-Anstieg sowohl bei der Messung aus Nativserum, als auch aus Serumextrakt, erhebliche Schwankungen zeigt, sollte bei der klinischen Verwendung des TRH-Tests die Grenze des Normalbereiches nach dem Wert der doppelten Standardabweichung festgelegt werden (72).

Die basalen TSH-Konzentrationen vor Injektion des TRH erweisen sich bei den 20 - 59jährigen Frauen höher - jedoch nicht signifikant - als bei der Gruppe der alten Frauen und den Männern. Eine signifikante Korrelation zwischen der basalen und der

maximal erreichten TSH-Konzentration besteht in der Gruppe der 20 - 59jährigen Frauen nicht. Beim Männerkollektiv läßt sich zwischen dem basalen und dem maximalen TSH-Wert eine signifikante Korrelation nachweisen ($p < 0,05$). Dieser Zusammenhang zeigt sich auch bei anderen Autoren (41).

Die in dieser Arbeit untersuchte Gruppe von jungen Frauen, die orale Kontrazeptiva einnimmt, unterscheidet sich nicht von der Gruppe gleichalter Frauen ohne orale Kontrazeption. Sowohl die basalen TSH-Konzentrationen, als auch die maximalen TSH-Anstiege entsprechen denen der Vergleichsgruppe. Eine Absetzung der oralen Kontrazeptiva vor Durchführung des TRH-Tests ist somit nicht notwendig (Abb.4).

Zwischen den Thyroxin- und Trijodthyroninbestimmungen, die bei allen Probanden vor Injektion des TRH durchgeführt wurden, und den erhaltenen TSH-Konzentrationen läßt sich keine signifikante Korrelation nachweisen. Ein Zusammenhang zwischen der Menge der zirkulierenden Schilddrüsenhormone und der Höhe der TSH-Ausschüttung, wie sie von anderen Autoren beschrieben wird (38), kann in dieser Arbeit nicht gefunden werden.

Es muß an dieser Stelle jedoch erwähnt werden, daß der statistische Zusammenhang zwischen der Menge der zirkulierenden Schilddrüsenhormone und der Höhe der TSH-Ausschüttung nicht die individuellen Unterschiede der freien Trijodthyronin- und Thyroxin-Anteile und die individuell verschiedene Bereitschaft hormonell zu reagieren, berücksichtigt.

Auch zwischen der zwei Stunden nach TRH-Injektion bestimmten Trijodthyroninkonzentration im Serum und der Höhe der TSH-Ausschüttung beziehungsweise dem basalen Trijodthyroninspiegel kann kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Signifikante Alters- und Geschlechtsunterschiede lassen sich nicht erkennen. Ein Anstieg der Trijodthyroninkonzentration nach TRH-Injektion, wie von anderen Autoren beschrieben, kann hier nicht bestätigt werden (67).

88% aller hier untersuchten Probanden erreichen innerhalb 30 Minuten nach TRH-Injektion den maximalen TSH-Anstieg. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren, bei denen der maximale TSH-Anstieg zwischen 15 Minuten und 30 Minuten zu verzeichnen war (22,25,26,29,30,31,34,35,37,38,39,73,74).
Da in der hier vorliegenden Arbeit die doppelte

Anzahl von Versuchspersonen ihr TSH-Maximum bereits 20 Minuten statt 30 Minuten nach TRH-Injektion erreichen, erscheint es sinnvoll bei quantitativer Wertung nach 20 und 30 Minuten eine TSH-Bestimmung durchzuführen. Für eine qualitative Aussage genügt es, beim TRH-Test 30 Minuten nach TRH-Injektion eine TSH-Bestimmung durchzuführen.

Zur Durchführung des TRH-Tests wurde allen Versuchspersonen eine Dosis von 500 µg TRH injiziert. Nachdem andere Autoren TRH-Dosen zwischen 50 µg und 1000 µg benutzt hatten (26,29,30,31,68,73,74), andere Arbeitsgruppen ihre Versuchspersonen mit gewichts- und größenabhängigen TRH-Dosen getestet hatten (35,36), konnte bei Dosierungsversuchen an identischen Normalpersonen gezeigt werden, daß bei größeren Kollektiven die maximale TSH-Sekretion nach Injektion von 400 - 500 µg TRH zu erwarten ist (31,35,56,75). Auf Dosierungsversuche mit verschiedenen TRH-Dosen beziehungsweise auf eine nach Gewicht und Größe unterschiedliche TRH-Dosierung wird deshalb in der vorliegenden Arbeit verzichtet.

Die im Liegen durchgeführte, schnelle Injektion

von 500 /ug synthetischem TRH führt bei keinem der 75 getesteten Probanden zu ernsthaften Nebenwirkungen. Dies deckt sich mit den Befunden anderer Arbeitsgruppen (22,23,29,33,35,38,40), kein Autor berichtete über ernstliche Nebenwirkungen. Auf die in dieser Arbeit am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen - einen schwachen Harndrang und kurzdauernde leichte Übelkeit - sollte man vor Durchführung des TRH-Tests die betreffenden Patienten hinweisen. Einer routinemäßigen Durchführung des TRH-Tests stehen diese leichten Nebenwirkungen nicht im Wege.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 75 gesunden Testpersonen der TRH-Test durchgeführt. Die Probanden wurden in eine weibliche und in eine männliche Testgruppe unterteilt, zusätzlich wurden pro Kollektiv drei Altersgruppen gebildet. Ausserdem wurde eine Vergleichsgruppe junger Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva getestet.
TSH wurde radioimmunologisch aus dem Nativserum im zeitlichen Verlauf von 0 bis 120 Minuten nach TRH-Injektion bestimmt. Zusätzlich wurde bei 51 Probanden vor und 20 Minuten nach TRH-Injektion TSH aus dem Serum extrahiert, bevor es radioimmunchemisch gemessen wurde.
Bei allen Probanden wurde vor Durchführung des TRH-Tests außer der routinemäßigen Messung von Gesamt-T_4 im Serum, der T_3-Bindungskapazität, des 'FT_4I' und Cholesterin im Serum, vor und 120 Minuten nach TRH-Injektion T_3 radioimmunologisch gemessen.

Es wurden folgende Ergebnisse erhalten:

a) Die Höhe der TSH-Ausschüttung nach intravenöser TRH-Injektion ist abhängig vom Alter und Geschlecht der Testperson. So lag Δ TSH bei den 20 - 59jährigen Männern signifikant niedrieger als bei den gleichaltrigen Frauen ($p < 0,01$). Die Gruppe der 60 - 85jährigen Frauen zeigte einen signifikant niedrigeren TSH-Anstieg als die 20 - 59jährigen Frauen ($p < 0,01$). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich zwischen den Altersgruppen des Männerkollektivs, die TSH-Konzentrationen nahmen jedoch mit steigendem Alter ab. Auch zwischen der Gruppe junger Frauen mit oraler Kontrazeption und der gleichaltrigen Gruppe ohne Kontrazeption konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

b) 88% aller Probanden erreichten nach 20 beziehungsweise 30 Minuten das TSH-Maximum, nach 120 Minuten wurde bei allen Testpersonen annähernd der Ausgangswert wieder erreicht. Die Gruppe der 20 - 59jährigen Frauen zeigte höhere TSH-Basalwerte als die Gruppe der alten Frauen und die der Männer.

c) Zwischen der T_3-Konzentration und der TSH-Antwort beziehungsweise dem basalen TSH-Wert ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen.

d) Nach Extraktion von TSH aus dem Serum wurden annähernd dieselben Ergebnisse erreicht wie bei der TSH-Bestimmung aus dem Nativserum. Die Extraktionsmethode konnte jedoch keine genaueren Informationen über die basalen TSH-Konzentrationen liefern.

e) Bei der Durchführung des TRH-Tests traten keine ernstlichen Nebenwirkungen auf. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren ein schwacher Harndrang und leichte Übelkeit, die bei etwa der Hälfte aller Probanden zu beobachten waren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. LABHART,A.
Klinik der Inneren Sekretion, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1971, 2. Aufl., S. 135.

2. HOSKINS,R.G.
J. Clin. Endocrin. 9, 1429 (1949).

3. GUILLEMIN,R., YAMAZAKI,E., JUSTISZ,M., SAKIZ,E.
C. R. Acad. Sci. 255, 1018 (1962).

4. HARRIS,G.W.
Neural Control of the Pituitary Gland, Arnold, London (1955).

5. SCHALLY,A.V., NAIR,R.M.G., BARRET,J.F., BOWERS,C.Y., FOLKERS,K.
Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 29, 470 (1970).

6. FOLKERS,K., ENZMANN,F., BOLER,J., BOWERS,C.Y., SCHALLY,A.V.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 123 (1969).

7. BURGUS.R., DUNN,T.F., DESIDERIO,D., WARD,D.N., VALE,W., GUILLEMIN,R.
Nature (London) 226, 321 (1970).

8. BOLER,J., ENZMANN,F., FOLKERS,K., BOWERS,C.Y., SCHALLY,A.V.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 705 (1969).

9. ENZMANN,F., BOLER,J., FOLKERS,K., BOWERS,C.Y., SCHALLY,A.V.
J. Med. Chem. 14, 469 (1971).

10. BOWERS, C.Y., REDDING, T.W., SCHALLY, A.V.
Endocrinology 77, 609 (1965).

11. SCHALLY, A.V., BOWERS, C.Y., REDDING, T.W. BARRET, J.F.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 25, 165 (1966).

12. SCHALLY, A.V., MULLER, E.E., ARIMURA, A., BOWERS, C.Y., SAITO, T., REDDING, T.W., SAWANO, S., PIZZOLATO, P.
J. Clin. Endocrin. Metab. 27, 755 (1967).

13. SCHALLY, A.V., BOWERS, C.Y., REDDING, T.W.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 718 (1966).

14. GUILLEMIN, R., BURGUS, R., SAKIZ, E., WARD, D.N.
C.R. Acad. Sci. 262, 2278 (1966).

15. SCHALLY, A.V., BOWERS, C.Y., REDDING, T.W.
Endocrinology 78, 726 (1966).

16. GILLESSEN, D., FELIX, A.M., LERGIER, W., STUDER, R.O.
Helv. Chim. Acta. 53, 63 (1970).

17. BURGUS, R., DUNN, T.F., DESIDERIO, D., VALE, W., GUILLEMIN, R.
C. R. Acad. Sci. 269, 226 (1969).

18. BAUGH, C.M., KRUMDIEK, C.L., HERSHMAN, J.M., PITTMAN, J.A., Jr.
Endocrinology 87, 1015 (1970).

19. NAIR, R.M.G., BARRET, J.F., BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V.
Biochemistry 9, 1103 (1970).

20. SCHALLY, A.V., ARIMURA, A., BOWERS, C.Y., WAKABAYASHI, J., KASTIN, A.J., REDDING, T.W., MITTLER, J.C., NAIR, R.M.G., PIZZOLATO, P., SEGAL, A.J.
J. Clin. Endocrin. Metab. 31, 291 (1970).

21. BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., ENZMANN, F., BOLER, J., FOLKERS, K.
Endocrinology. 86, 1143 (1970).

22. PICKARDT, C.R., GEIGER, W., FAHLBUSCH, R., SCRIBA, P.C.
Klin. Wschr. 50, 42 (1972).

23. ORMSTON, B.J., GARRY, R., CRYER, R.J., BESSER, G.M., HALL, R.
Lancet. 2, 10 (1971).

24. LUNDBERG, P.O., WIDE, L.,
Europ. J. Clin. Invest. 3, 49 (1973).

25. FLEISCHER, N., LORENTE, M., KIRKLAND, J., KIRKLAND, R., CLAYTON, G., CALDERON, M.,
J. Clin. Endocrin. 34, 617 (1972).

26. PICKARDT, C.R., HORN, K., SCRIBA, P.C.:
Internist. 13, 133 (1972).

27. SCHLEUSENER, H., FANGERAU, G., ADLKOFER, F., WENZEL, K.W., MEINHOLD, H.
Acta endocrin. (KbH) Suppl. 184, 121 (1974).

28. PAATSCH, K.
Thyreotropin-Releasing-Hormon-(TRH-)Test und Schilddrüsenhormonbestimmung bei Patienten mit Morbus Basedow
Dissertation, FU Berlin 1974.

29. ANDERSON, M.S., BOWERS, C.Y., KASTIN, A.J., SCHALCH, D.S., SCHALLY, A.V., SNYDER, P.J., UTIGER, R.D., WILBER, J.F., WISE, A.J.
New Engl. J. of Med. 285, 1279 (1971).

30. FOLEY, T.P., OWINGS, J., HAYFORD, J.T., BLIZZARD, R.M.
J. Clin. Invest. 51, 431 (1972).

31. HAIGLER, E.D., PITTMAN, J.A., HERSHMAN, J.M., BAUGH, C.M.
J. Clin. Endocr. 33, 573 (1971).

32. MÜHLEN, A. VON ZUR, HESCH, R.D., EMRICH, D., CREUTZFELDT, W.
Dtsch. med. Wschr. 95, 2623 (1970).

33. ORMSTON, B.J., KILBORN, J.R., GARRY, R., AMOS, J., HALL, R.
Brit. med. J. 2, 199 (1971).

34. ROTHENBUCHNER, G., VANHAELST, L., BIRK, J., GOLSTEIN, J., VOIGT, H.K., FEHM, H.L., LOOS, U., WINKLER, G., SCHLEYER, M., RAPTIS, S., PFEIFFER, E.F.
Horm. and metab. Res. 3, 139 (1971).

35. SNYDER, P.J., UTIGER, R.D.
J. Clin. Endocr. 34, 380 (1972).

36. SNYDER, P.J., UTIGER, R.D.
J. Clin. Endocr. Metab. 34, 1096 (1972).

37. WAGNER, H., HRUBESCH, M., VOSBERG, H., BÖKEL, K., BRISSE, B., JUNGE-HÜLSING, G., HAUSS, W.H.
Horm. and metab. Res. 3, 137 (1971).

38. BECKERS, C., MASKENS, A., CORNETTE, C.
Europ. J. Clin. Invest. 2, 220 (1972).

39. BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., SCHALCH, D.S., GUAL, C., KASTIN, A.J., FOLKERS, K.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 39, 352 (1970).

40. GUAL, C., WILBER, J.F., TELLO, C., RIOS, E.
Rev. Invest. Clin. 24, 35 (1972).

41. WEEKE, J.
Europ. J. Clin. Invest. 4, 29 (1974).

42. ODELL, W.D., WILBER, J.F., PAUL, W.E.
J. Clin. Endocrin. 25, 1179 (1965).

43. MÜHLEN, A. VON ZUR, AUS EMRICH, D.
Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik,
Thieme Verlag, Stuttgart, 1971, 1. Auflage, S. 1

44. GREENWOOD, F.C., HUNTER, W.M., GLOVER, J.S.
Biochem. J. 89, 114 (1963).

45. HALES, C.N., RANDLE, P.J.
Biochem. J. 88, 137 (1963).

46. BOGNER, U.
Methodik und klinische Anwendung der
radioimmunologischen Bestimmung von
Schilddrüsen-Stimulierendem-Hormon (TSH)
Inaug. Diss. FU Berlin 1974.

47. ADAMS, D.D., KENNEDY, T.H.
J. Clin. Endocrin. 28, 325 (1968).

48. MEINHOLD, H., WENZEL, K.W.
Symposion on RIA and related Proc.,
IAEA, Istanbul 1973.

49. MEINHOLD, H., WENZEL, K.W.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 477 (1974).

50. MORGAN, C.R., LAZAROW, A.
Diabetes, 12, 115 (1963).

51. HAMOLSKY, M.W., STEIN, M., FREEDBERG, A.ST.
J. Clin. Endocrin. 17, 33 (1957).

52. MURPHY, B.G.P., PATTEE, C.J., GOLD, A.
J. Clin. Endocrin. Metab. 26, 247 (1966).

53. REINWEIN, D.
Med. Klin. 67, 1577 (1971).

54. WATSON, D.
Clin. chim. Acta 5, 637 (1960).

55. BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., HAWLEY, W.D., HUAL, C., PARLOW, A.
J. Clin. Endocrin. 28, 978 (1968).

56. FLEISCHER, N., BURGUS, R., VALE, W., DUNN, T., GUILLEMIN, R.
J. Clin. Endocrin. 31, 109 (1970).

57. HALL, R., AMOS, J., GARRY, R., BUXTON, R.L.
Brit. med. J. 2, 274 (1970).

58. HERSHMAN, J.M., PITTMAN, J.A.
J. Clin. Endocrin. 31, 457 (1970).

59. WAGNER, H., HRUBESCH, M., VOSBERG, H., BÖKEL, K., BRISSE, B., JUNGE-HÜLSING, G., HAUSS, W.H.
Acta endocrin. (KbH) Suppl. 152, 80 (1971).

60. LUNDBERG, P.O., WALINDER, J., WERNER, I., WIDE, L.
Europ. J. Clin. Invest. 2, 150 (1972).

61. GUAL, C., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V.
Recent. Progr. Horm. Res. 28, 173 (1972).

62. KARLBERG, B., ALMQVIST, S.
Acta endocrin. (KbH) 70, 196 (1972).

63. BOWERS, C.Y., SCHALLY, A.V., KASTIN, A., ARIMURA, A.
J. Med. Chem. 14, 477 (1971).

64. IRIE, M., TSUSHIMA, T.
J. Clin. Endocrin. 35, 97 (1972).

65. OTSUKI, M., MORI, H., BABA, S., HIROSHIGE, N.
Acta endocrin. (KbH) 73, 233 (1973).

66. FAGLIA, G., BECK-PECCOZ, P., AMBROSI, B., FERRARI, C., TRAVAGLINI, P.
Acta endocrin. (KbH) 71, 209 (1972).

67. SHENKMAN, L., MITSUMA, T., SUPHAVAI, A., HOLLANDER, C.S.
Lancet 1, 1911 (1972).

68. HALL, R., ORMSTON, B.J., BESSER, G.M., CRYER, R.J., MCKENDRICK, M.
Lancet 1, 759 (1972).

69. SCHALCH, D.S., GONZALES-BARCENA, D., KASTIN, A.J., SCHALLY, A.V., LEE, L.A.
J. Clin. Endocrin. 35, 609 (1972).

70. TORJESEN, P.A., HAUG, E., SAND, T.
Acta endocrin. (KbH) 73, 455 (1973).

71. ADAMS, D.D., KENNEDY, T.H., UTIGER, R.D.
J. Clin. Endocrin. 34, 1074 (1972).

72. WENZEL, K.W., MEINHOLD, H., RAFFENBERG, M., ADLKOFER, F., SCHLEUSENER, H.
Europ. J. Clin. Invest. 4, 141 (1974).

73. HALL, R.
J. Clin. Endocrin. 1, 115 (1972).

74. FAGLIA, G., BECK-PECCOZ, P., AMBROSI, B., FERRARI, C., NERI, V.
J. Clin. Endocrin. 33, 999 (1971).

75. OTSUKI, M., DAKODA, M., BABA, S.
J. Clin. Endocrin. 36, 95 (1973).

Herrn Prof. Dr. H. Schleusener danken wir für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. H. Schleusener, Herrn Dr. H. Meinhold, Herrn Dr. F. Adlkofer und Herrn Dr. K.-W. Wenzel möchten wir für die wertvollen Ratschläge und Diskussionen unseren besten Dank sagen.

Weiterhin bedanken wir uns im Labor bei allen denjenigen, die uns bei der Durchführung der Arbeit unterstützten.

Lebenslauf

Am 11. Juli 1945 als erster Sohn des Handelsvertreters Erich Dunker und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Reisdorf, in Willich geboren.
Von 1952 bis 1956 Besuch der Volksschule in Willich; von 1956 bis 1964 Schüler des Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fichte-Gymnasiums in Krefeld. Danach in Krefeld eine Lehre als Kraftfahrzeugmechaniker, die mit der Gesellenprüfung abschloß.
Von April 1967 bis Juli 1969 Besuch und Erlangung der Hochschulreife am Wilhelm-Heinrich-Riehl-Kolleg in Düsseldorf.
Vom Wintersemester 1969/70 bis zum Sommersemester 1975 Student der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin; am 26. August 1975 Staatsexamen.
Vom 1.10.1975 bis 31.1.1976 Medizinalassistent in der Frauenklinik des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin; vom 1.2. bis 31.5.1976 Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Behring-Krankenhauses in Berlin. Zur Zeit Medizinalassistent in der Medizinischen Klinik des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.

Lebenslauf

Am 2.März 1947 als Sohn von Wilhelm Herpich und dessen Ehefrau Auguste, geb. Habeck, in Hof/Saale geboren.

Von 1953 bis 1957 Besuch der Volksschule in Hof, von 1957 bis 1968 mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium in Hof und München. 1966 - 1967 Studienjahr in Washington D.C., USA. Im Sommer 1968 Erlangung des Reifezeugnisses in München.

Ab Sommersemester 1969 Studium an der Freien Universität Berlin, zuerst des Faches Biologie, ab Wintersemester 1969/70 bis zum Sommersemester 1975 des Faches Humanmedizin. Physikum im März 1972, Staatsexamen im August 1975.

Vom 1.11.75 bis 29.2.76 Medizinalassistent in der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Am Urban in Berlin-Kreuzberg. Seit dem 1.4.76 Medizinalassistent in der Röntgen-Abteilung des Krankenhauses Heckeshorn in Berlin-Wannsee.